

DOI:10.13350/j.cjpb.221015

• 临床研究 •

## 胸外科院内感染铜绿假单胞菌耐药性与耐药机制研究\*

石锋\*\*,李学兆,刘向前,王枫,华勤学

(南阳医学高等专科学校第一附属医院胸外科,河南南阳 473058)

**【摘要】** **目的** 分析胸外科院内感染患者的病原菌分布情况、铜绿假单胞菌耐药性及耐药机制。**方法** 收集1 095例接受胸外科手术患者的送检标本,采用全自动细菌鉴定仪鉴定病原菌。采用K-B纸片扩散法对临床常见的12种抗生素进行药敏试验,测定52株铜绿假单胞菌的耐药性。采用PCR对18株耐氨基糖苷类铜绿假单胞菌的氨基糖苷类修饰酶基因和16SrRNA甲基化酶基因扩增,通过扩增产物分析耐药机制。**结果** 1 095例患者入院诊断主要为肺癌(30.32%)与食管癌(25.11%)。93例发生术后感染,感染98例次,感染率为8.49%,主要为下呼吸道感染(52.04%)。93例胸外科院内感染患者中,培养分离病原菌共115株。86株革兰阴性菌,主要为铜绿假单胞菌;22株革兰阳性菌,主要为金黄色葡萄球菌;7株真菌。52株铜绿假单胞菌对临床常见抗生素药敏试验显示,氨基曲南、头孢他啶、环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率>30%,多粘菌素B的敏感性为100.00%。52株铜绿假单胞菌中,18株对氨基糖苷类耐药,15株产氨基糖苷类修饰酶,主要为acc(6')-II阳性株。产氨基糖苷类修饰酶阳性基因模式主要为acc(6')-I+acc(6')-II+ant(2'')-I+ant(3'')-I。18株耐氨基糖苷类铜绿假单胞菌中,16SrRNA甲基化酶基因型72.22%为armA阳性。**结论** 本院胸外科院内感染率为8.49%,主要为下呼吸道感染,铜绿假单胞菌为主要病原菌。耐氨基糖苷类铜绿假单胞菌的耐药基因型主要为armA、acc(6')-II。

**【关键词】** 院内感染;铜绿假单胞菌;耐药性;耐药机制

**【中图分类号】** R378

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2022)10-1184-04

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Oct.;17(10):1184-1187.]

### Study on drug resistance and mechanism of *Pseudomonas aeruginosa* in thoracic surgery hospital

SHI Feng, LI Xue-zhao, LIU Xiang-qian, WANG Feng, HUA Qin-xue (Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang, Henan 473058, China)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** To analyze the distribution of pathogenic bacteria, drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and the mechanism of drug resistance in patients with nosocomial infection in thoracic surgery. **Method** 1 095 samples of thoracic surgery patients in our hospital were collected for examination, and the pathogenic bacteria were identified by automatic bacteria identification instrument. The K-B disk diffusion method was used to test the drug sensitivity of 12 kinds of antibiotics commonly used in clinic, and the drug resistance of 52 strains of *P. aeruginosa* was determined. The aminoglycoside modifying enzyme gene and 16SrRNA methylase gene of 18 aminoglycoside resistant *P. aeruginosa* were amplified by PCR, and the mechanism of drug resistance was analyzed by the amplified products. **Result** Lung cancer (30.32%) and esophageal cancer (25.11%) were the main diseases diagnosed in 1 095 patients undergoing thoracic surgery. Postoperative infection occurred in 93 cases, 98 cases were infected, the infection rate was 8.49%, mainly lower respiratory tract infection (52.04%). 115 strains of pathogenic bacteria were isolated from 93 patients with nosocomial infection in thoracic surgery. 86 gram negative bacteria, mainly *P. aeruginosa*; 22 gram positive bacteria, mainly *Staphylococcus aureus*; 7 fungi. The drug sensitivity test of 52 strains of *P. aeruginosa* to common clinical antibiotics showed that the drug resistance rate of aztreonam, ceftazidime, ciprofloxacin and levofloxacin was more than 30%, and the sensitivity of polymyxin B was 100.00%. Among the 52 strains of *P. aeruginosa*, 18 strains were resistant to aminoglycosides, and 15 strains produced aminoglycoside modifying enzymes, mainly acc(6')-II positive strains. The positive gene pattern of aminoglycoside modifying enzyme was acc(6')-I+acc(6')-II+ant(2'')-I+ant(3'')-I. Among the 18 strains of aminoglycoside resistant *P. aeruginosa*, 72.22% of the 16SrRNA methylase genotypes were ARMA positive. **Conclusion** The nosocomial infection rate of thoracic surgery in our hospital was 8.49%, mainly lower respiratory tract infection, and *P. aeruginosa* was the main pathogen. The resistant genotypes of aminoglycoside resistant *P. aeruginosa* were mainly armA and acc(6')-II.

**【Key words】** Nosocomial infection; *Pseudomonas aeruginosa*; drug resistance; mechanism of drug resistance

\* **【基金项目】** 河南医学科技奖项目(No. 2022-YJ-284-R01/06)。

\*\* **【通讯作者(简介)]** 石锋(1982-),男,河南南阳人,医学硕士,副主任医师,研究方向:胸部疾病基础与临床研究。E-mail:rbat9798@21cn.com

胸外科手术创伤面大且手术时间长,对患者的呼吸系统、循环系统均会造成较大影响,患者免疫功能下降,甚至会危及患者生命安全<sup>[1]</sup>。国内外研究显示,胸外科术后患者感染率高达30.00%左右,延长了患者的治疗时间,加大患者治疗痛苦,严重影响预后效果<sup>[2]</sup>。院内感染主要为住院期间发生的感染及院内获得出院后发生的感染,已成为世界公共卫生问题<sup>[3]</sup>。铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA),为临床常见非发酵革兰阴性杆菌之一,分布于自然界及人体多个部位,是引起院内获得性感染的条件致病菌,对多种抗生素天然耐药,例如氨基糖苷类、头孢唑林、头孢唑啉、头孢吡肟<sup>[4]</sup>。随着抗菌药物在临床上的不规范使用,导致铜绿假单胞菌的多重耐药菌株及泛耐药菌株逐年递增,对院内感染的治疗提出严峻挑战<sup>[5]</sup>。本研究通过分析本院接受胸外科手术患者的临床资料,探讨胸外科院内感染铜绿假单胞菌的耐药性与耐药机制,为临床规范用药提供参考意见。

## 材料与与方法

### 1 研究对象

选取2017年1月-2021年12月本院接受胸外科手术的患者,共1 095例,其中男性605例(55.25%),女性490例(44.75%)。年龄25~76岁,平均年龄为(62.03±3.06)岁。纳入标准:①病例资料完整;②已签署知情同意书,自愿参与本次研究者;③入院时间>48 h。排除标准:①入院前已发生社区感染者;②认知意识障碍,无法沟通配合研究者;③合并自身免疫性疾病者。

### 2 主要仪器与试剂

VITEK<sup>®</sup> 2COMPACT 30/60 细菌鉴定仪、VITEK 比浊管,法国梅里埃公司生产;离心仪,上海安亭仪器生产;PCR扩增仪、水平电泳仪美国Bio-rad公司生产;凝胶成像仪,美国Kodak公司生产;DNA Marker、聚合酶dNTP,北京鼎国生物产品。

### 3 病原菌鉴定及药敏分析

收集切口分泌物、痰液、尿液等标本,分区划线法接种于MH培养基,置于37℃培养18~24 h。挑取3~5个饱满群落,制成0.50麦氏浊度菌悬液,采用全自动微生物分析仪进行细菌鉴定。采用K-B纸片扩散法检测52株铜绿假单胞菌对氨基糖苷类、头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、环丙沙星、左氧氟沙星、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、美罗培南、亚胺培南、多粘菌素B的耐药性,药敏结果参照2021年美国临床和实验室标准协会(CLSI)标准判读。全程严格依据《全国临床检验操作规程(第4版)》进行操作。

### 4 耐氨基糖苷类铜绿假单胞菌的耐药基因检测

**4.1 筛选耐氨基糖苷类铜绿假单胞菌** 根据药敏结果筛选出对庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星3种氨基糖苷类抗生素中至少一种耐药的菌株,即判定为耐氨基糖苷类铜绿假单胞菌。

**4.2 制备细菌DNA模板** 挑取单个饱满菌落置于含适量蒸馏水的EP管中,100℃水浴10 min,12 000 r/min(离心半径7 cm)离心3 min,取上清液为DNA模板,保存于-20℃冰箱内备用。

### 4.3 AMEs基因PCR扩增

**4.3.1 引物设计** 参照GenBank及参考文献[6]设计耐药基因型引物,由上海华津生物工程合成。

**4.3.2 扩增体系** DNA模板1 μl,上下引物各1 μl,2×Taq PCR Master Mix 12.5 μl,10×PCR Buffer 2.5 μl,加入蒸馏水补足至25.0 μl。

**4.3.3 PCR反应条件** 95℃预变性5 min,95℃变性10 s,55℃退火30 s,72℃延伸60 s,共35个循环,72℃终延伸10 min。

**4.3.4 PCR扩增产物电泳检测** 取10 μl扩增产物与1 μl溴酚蓝混合均匀,加入含1.50%的荧光染料琼脂糖凝胶中,100 V电压电泳20 min,停止电泳后,利用凝胶成像系统观察并拍照保存。

### 5 观察指标

胸外科院内感染情况;胸外科院内感染患者病原菌分布;铜绿假单胞菌耐药性分析;耐氨基糖苷类铜绿假单胞菌的耐药基因。

### 6 统计分析

采用SPSS 25.0分析软件对数据进行统计学分析。

## 结果

### 1 临床特征

1 095例接受胸外科手术的患者入院诊断疾病主要为:332例肺癌患者(30.32%),275例食管癌患者(25.11%),112例自发性气胸患者(10.23%),68例贲门癌患者(6.22%),25例肺结核患者(2.28%),16例胸腺瘤患者(1.46%),267例为其他疾病患者(24.38%)。1 095例接受胸外科手术的患者中,93例发生术后感染,感染98例次,感染率为8.49%。发生感染的98例次中,下呼吸道感染共发生51例次(52.04%),切口感染共发生20例次(20.41%),消化系统感染共发生9例次(9.18%),泌尿系统感染共发生7例次(7.15%),皮肤和软组织感染共发生4例次(4.08%),上呼吸道感染共发生2例次(2.04%),静脉置管感染共发生1例次(1.02%),其他部位感染共发生4例次(4.08%)。

### 2 病原菌分布

93例胸外科院内感染患者中,共送检标本135份,分离病原菌共115株。革兰阴性菌86株(74.78%),其中铜绿假单胞菌52株(45.22%),肺炎克雷伯菌12株(10.43%),大肠埃希菌8株(6.96%);革兰阳性菌22株(19.13%),其中金黄色葡萄球菌10株(8.69%),肺炎链球菌5株(4.35%);真菌7株(6.09%),其中白假丝酵母菌3株(2.61%)(表1)。

表1 病原菌类型及构成  
Table 1 Distribution of pathogenic bacteria

| 病原菌<br>Pathogenic bacteria | 株数(株)<br>No. | 构成比(%)<br>Composition ratio |
|----------------------------|--------------|-----------------------------|
| 革兰阴性菌                      | 86           | 74.78                       |
| 铜绿假单胞菌                     | 52           | 45.22                       |
| 肺炎克雷伯菌                     | 12           | 10.43                       |
| 大肠埃希菌                      | 8            | 6.96                        |
| 鲍曼不动杆菌                     | 5            | 4.35                        |
| 阴沟肠杆菌                      | 3            | 2.61                        |
| 嗜麦芽窄食单胞菌                   | 2            | 1.73                        |
| 奇异变形杆菌                     | 1            | 0.87                        |
| 粘质沙雷菌                      | 1            | 0.87                        |
| 粪肠杆菌                       | 1            | 0.87                        |
| 荧光假单胞菌                     | 1            | 0.87                        |
| 革兰阳性菌                      | 22           | 19.13                       |
| 金黄色葡萄球菌                    | 10           | 8.69                        |
| 肺炎链球菌                      | 5            | 4.35                        |
| 表皮葡萄球菌                     | 3            | 2.61                        |
| 草绿色链球菌                     | 2            | 1.74                        |
| 极小棒杆菌                      | 1            | 0.87                        |
| 星座链球菌                      | 1            | 0.87                        |
| 真菌                         | 7            | 6.09                        |
| 白假丝酵母菌                     | 3            | 2.61                        |
| 热带假丝酵母菌                    | 2            | 1.74                        |
| 光滑假丝酵母菌                    | 2            | 1.74                        |
| 合计 Total                   | 115          | 100.00                      |

### 3 铜绿假单胞菌的耐药率分析

分离的52株铜绿假单胞菌对临床常见抗生素的耐药率分别为:氨曲南36.54%(19/52)、头孢他啶30.77%(16/52)、头孢吡肟28.85%(15/52)、哌拉西林/他唑巴坦25.00%(13/52)、环丙沙星40.38%(21/52)、左氧氟沙星34.62%(18/52)、庆大霉素26.92%(14/52)、妥布霉素23.08%(12/52)、阿米卡星9.62%(5/52)、美罗培南21.15%(11/52)、亚胺培南17.31%(9/52)、多粘菌素B0.00%(0/52)。

### 4 耐氨基糖苷类铜绿假单胞菌的耐药机制

52株铜绿假单胞菌中,18株对氨基糖苷类耐药,其中5株对阿米卡星、妥布霉素、庆大霉素均耐药,7株对妥布霉素、庆大霉素均耐药,6株对庆大霉素耐药。18株耐氨基糖苷类铜绿假单胞菌中,15株产氨基糖苷类修饰酶。其中,acc(6')-II阳性10株(55.56%),acc(6')-I阳性9株(50.00%),ant(2'')-I阳性8株(44.44%),ant(3'')-I阳性8株(44.44%),

acc(3)-II阳性7株(38.89%),aac(3)-II阳性1株(5.56%)。未见acc(3)-I与aph(3')-III阳性株。15株产氨基糖苷类修饰酶阳性基因模式如下:4株为acc(6')-I+acc(6')-II+ant(2'')-I+ant(3'')-I(26.67%),3株为acc(3)-II+acc(6')-II+ant(2'')-I(20.00%);2株为acc(3)-II+ant(3'')-I(13.33%);2株为acc(6')-I+acc(6')-II(13.33%);1株为acc(6')-I+ant(3'')-I+aac(3)-II(6.67%);1株为acc(3)-II+acc(6')-I+acc(6')-II(6.67%);1株为acc(6')-I+ant(3'')-I(6.67%);1株为acc(3)-II+ant(2'')-I(6.67%)。18株耐氨基糖苷类铜绿假单胞菌中,16SrRNA甲基化酶基因型为armA阳性13株(72.22%),rmtA阳性株6株(33.33%),rmtB阳性株5株(27.78%)(表2)。

表2 耐氨基糖苷类铜绿假单胞菌的耐药基因情况  
Table 2 Resistance genes of aminoglycoside resistant *P. aeruginosa*

| Gene        | The serial number of PA |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------|-------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|             | 1                       | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
| acc(3)-I    | -                       | - | - | - | - | - | - | - | - | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  |
| acc(3)-II   | +                       | - | + | - | + | - | - | - | - | +  | -  | +  | -  | +  | +  | -  | -  | -  |
| acc(6')-I   | -                       | + | - | + | - | - | + | - | + | -  | +  | -  | +  | +  | -  | +  | -  | +  |
| acc(6')-II  | +                       | + | - | - | + | - | + | - | - | -  | +  | -  | +  | +  | +  | -  | -  | +  |
| ant(2'')-I  | +                       | + | - | - | + | - | + | - | - | +  | -  | -  | +  | -  | +  | -  | -  | +  |
| ant(3'')-I  | -                       | + | + | + | - | - | + | - | + | -  | -  | +  | +  | -  | +  | -  | -  | -  |
| aph(3')-III | -                       | - | - | - | - | - | - | - | - | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  |
| aac(3)-II   | -                       | - | - | + | - | - | - | - | - | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  |
| armA        | +                       | - | + | + | + | - | + | - | + | +  | +  | +  | -  | +  | +  | +  | -  | +  |
| rmtA        | -                       | - | - | + | - | - | + | - | - | +  | -  | -  | +  | +  | -  | -  | -  | +  |
| rmtB        | -                       | + | - | + | + | - | - | - | - | -  | +  | -  | -  | +  | -  | -  | -  | -  |
| rmtC        | -                       | - | - | - | - | - | - | - | - | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  |
| rmtD        | -                       | - | - | - | - | - | - | - | - | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  |

## 讨论

本次研究中,接受胸外科手术的患者主要以肺癌与食管癌为主,感染率为8.49%,以下呼吸道感染为主(52.04%)。王伟丽等<sup>[7]</sup>研究中,胸外科患者入院前诊断首位的是食管癌,64.00%发生下呼吸道感染,医院感染发生率为8.50%,与本研究结果一致。胸外科患者常伴呼吸系统疾病,手术前患者的呼吸机能已经遭受不同程度的破坏。胸外科手术多数会采用气管插管方式对患者进行全身麻醉,为细菌在呼吸道繁殖提供了机会,术后气道分泌物滞留,容易引发呼吸道感染。

张士法等<sup>[8]</sup>研究显示,胸外科术后感染患者检测标本培养分离病原菌192株,69.79%为革兰阴性菌,主要为铜绿假单胞菌。本次研究共培养分离病原菌115株,其中革兰阴性菌86株,主要为铜绿假单胞菌(45.22%)。铜绿假单胞菌为全球第五大常见病原体,是人类最危险的条件致病菌之一,能够引发多种类型

感染,具有高发病率、高死亡率<sup>[9]</sup>。本次研究共发现7株真菌,虽然不是术后感染的主要病原菌,但临床工作者也应对此引起重视。

秦柯君等<sup>[10]</sup>对铜绿假单胞菌临床分布及耐药性的研究中,铜绿假单胞菌对氨曲南的耐药率为47.75%,对头孢他啶、环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率均高于30.00%,对美罗培南的耐药率为6.23%。本次研究中,铜绿假单胞菌对环丙沙星的耐药率最高为40.38%,对氨曲南、头孢他啶、左氧氟沙星的耐药率均高于30.00%,对美罗培南、亚胺培南的耐药率分别为21.15%、17.31%,对阿米卡星和多粘菌素B的耐药率分别为9.62%、0.00%。随着抗菌药物在临床上的广泛应用,耐药率上升、二重感染、多重耐药株出现等问题愈发严重,已引起全球范围对耐药问题的重视与抗菌药物使用的管理。由于导致感染的病原菌各地区呈现不同差异化,不同致病菌对不同抗生素的耐药率不同,临床用药应根据《抗菌药物临床应用管理办法》(中华人民共和国卫生部颁布)规范使用。对主要病原菌耐药率超过75%的抗生素临床上停止应用,对耐药率超过30%的抗生素及时预警通报医务人员。临床用药中,应根据细菌培养及药敏试验结果合理选择抗菌药物,同时做好院内感染管控,避免滥用抗生素,遵循精准医疗原则。

铜绿假单胞菌的耐药机制主要体现为产生多种 $\beta$ -内酰胺酶、Ampc酶、氨基糖苷类修饰酶或钝化酶、主动外排泵系统、生物膜等,可分为固有耐药、获得性耐药及适应性耐药<sup>[11]</sup>。固有耐药也称为天然耐药,是细菌野生型本身具有的耐药机制。由于铜绿假单胞菌外膜由微孔蛋白通道组成,通透性甚至为大肠埃希菌外膜通透性的百分之一,只有分子量小的糖类可以扩散<sup>[12]</sup>。因此,铜绿假单胞菌对大环内酯类抗菌药物表现为天然耐药。铜绿假单胞菌的外排泵作用,可以将抗生素外排于细菌外,阻碍其与细菌内的靶点结合,主要包括RND超家族、SMR家族、MATE家族的外排泵表达。铜绿假单胞菌的获得性耐药机制主要为基因原件的转移和耐药基因突变。抗生素靶点的突变也可导致临床耐药发生,拓扑异构酶parC、旋转酶gyrA、gyrB和parE的突变能够降低喹诺酮类抗菌物与细菌结合的亲和力,产生耐药<sup>[13]</sup>。适应性耐药依赖环境而发生,耐药性随着诱导抗生素的产生或消失而发生变化。铜绿假单胞菌的耐药机制复杂,多种耐药机制使感者的治疗成为临床上的棘手问题之一。

孔伟伟等<sup>[14]</sup>研究中,对氨基糖苷类抗生素耐药的铜绿假单胞菌中30.3%检测到16SrRNA甲基化酶基因型rmtB,84.85%菌株产氨基糖苷类修饰酶,主要为ant(2'')-I、acc(3)-II、acc(6')-II。本次研究中,共有

18株铜绿假单胞菌对氨基糖苷类耐药(34.62%),其中15株产氨基糖苷类修饰酶。阳性株主要为acc(6')-II、acc(6')-I。产氨基糖苷类修饰酶阳性基因模式主要为acc(6')-I+acc(6')-II+ant(2'')-I+ant(3'')-I(26.67%)、acc(3)-II+acc(6')-II+ant(2'')-I(20.00%)。18株耐氨基糖苷类铜绿假单胞菌中,16SrRNA甲基化酶基因型为armA阳性13株。氨基糖苷类抗生素为具有天然抗菌活性的化合物组成,抗菌谱广、抗菌性强,近年来在临床上被大量使用,使其耐药性问题日趋严重<sup>[15]</sup>。耐氨基糖苷类铜绿假单胞菌的耐药机制主要为细菌产生氨基糖苷类修饰酶和16SrRNA甲基化酶。氨基糖苷类修饰酶可分为氨基糖苷核苷转移酶(ANT)、氨基糖苷乙酰转移酶(AAC)、氨基糖苷磷酸转移酶(APH)等。氨基糖苷类药物经修饰酶修饰后,无法与核糖体结合而失去活性。

#### 【参考文献】

- [1] 沈婕,杨柳,丁君蓉,等. PDCA循环管理对胸外科肺癌根治术后控制医院感染及肺功能恢复的影响研究[J]. 成都医学院学报, 2020,15(5):608-610,614.
- [2] Chenouard A, Rose JC, Hanf M, et al. Evaluation of the relationship between plasma transfusion and nosocomial infection after cardiac surgery in children younger than 1 year[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015,16(2):139-145.
- [3] Gordts BF. The 2007 Belgian national prevalence survey for hospital-acquired infections[J]. *Journal of Hospital Infection*, 2010, 75(3):163-167.
- [4] Moore NM, Flaws ML. Antimicrobial resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Clin Lab Sci*, 2011,24(1):47-51.
- [5] Burstein D, Satanower S, Simovitch M, et al. Novel type III effectors in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *MBio*, 2015(6):161-165.
- [6] 糜祖煌, 陆亚华. 氨基糖苷类修饰酶及其基因检测[J]. 现代实用医学, 2004,16(1):13-14.
- [7] 王伟丽. 胸外科手术患者医院感染前瞻性目标监测及危险因素分析研究[D]. 山东大学, 2013.
- [8] 张士法, 李迎新, 蔡海波, 等. 胸外科患者术后医院感染病原学特点及药敏分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018,28(3):410-413.
- [9] Stewart RM, Wiehlmann L, Ashelford KE, et al. Genetic characterization indicates that a specific subpopulation of *Pseudomonas aeruginosa* is associated with keratitis infections[J]. *J Clin Microbiol*, 2011(49):993-1003.
- [10] 秦柯君, 曹献芹, 陈派强, 等. 铜绿假单胞菌临床分布及耐药机制研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2021,16(2):224-227.
- [11] Kong KT, Alian A, Lisa S, et al. *Pseudomonas aeruginosa*  $\beta$ -lactamase induction requires two permeases, AmpG and AmpP[J]. *BMC Microbiol*, 2010,10(1):328
- [12] Breidenstein EB, de la Fuente-Nunez C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance[J]. *Trends Microbiol*, 2011,19(8):419-426.
- [13] Dunham SA, McPherson CJ, Miller AA. The relative contribution of efflux and target gene mutations to fluoroquinolone resistance in recent clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010,29(3):279-288.
- [14] 孔伟伟. 铜绿假单胞菌对氨基糖苷类抗生素的耐药性及相关耐药基因研究[D]. 安徽医科大学, 2018.
- [15] Jia X, Zhang J, Sun W, et al. Riboswitch control of aminoglycoside antibiotic resistance[J]. *Cell*, 2013,152(12):68-81.

【收稿日期】 2022-06-24 【修回日期】 2022-08-07